

EGE ÜNİVERSİTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMA

PROJE KESİN RAPORU

EGE UNIVERSTY SCIENTIFIC

RESEARCH PROJECT REPORT

**PROJE NO: 2012-TIP-074**

**KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE  
KAN VE İNTRAOPERATİF PLEVRA YIKAMA SIVISINDAKİ  
CEA DÜZEYLERİNİN PROGNOSTİK DEĞERİ**

**PROJE YÖNETİCİSİ**

Prof. Dr. Ufuk ÇAĞIRICI

**ARAŞTIRMACI**

Dr. Tevfik İlker AKÇAM

**Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı**

Faculty of Medicine

Department of Thoracic Surgry

**Bornova-İZMİR**

**2013**

## **TEŐEKKÖR**

Bu çalıőmayı yaparken, Ege Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonuna ve Ege Üniversitesi Tıp Fakóltesi Bilimsel Araştırma Projeleri Alt Komisyonuna projemize verdikleri destek nedeniyle teőekkür ederiz.

# İÇİNDEKİLER

1.	GİRİŞ .....	1
2.	GENEL BİLGİLER .....	4
2.1.	Akciğer Kanseri Hakkında Genel Bilgiler .....	4
2.2.	Akciğer Kanserinin Histopatolojik Sınıflaması .....	5
2.2.1.	Epitelyal Tümörler .....	5
2.2.2.	Yumuşak Doku Tümörleri .....	8
2.2.3.	Mezotelyal Tümörler .....	9
2.2.4.	Sınıflandırılmayan Tümörler .....	9
2.2.5.	Lenfoproliferatif Hastalıklar.....	9
2.2.6.	Sekonder Tümörler.....	10
2.2.7.	Tümör Benzeri Lezyonlar.....	10
2.3.	Adenokarsinom Yeni Sınıflaması.....	10
2.4.	Akciğer Kanserinde Tanı – Tarama .....	12
2.5.	Akciğer Kanserinin Evrelendirilmesi .....	13
2.6.	Akciğer Kanserinde Prognostik Faktörler .....	16
2.7.	Akciğer Kanserinde Genel Tedavi Protokolleri.....	16
2.8.	Tümör “Marker”ları.....	17
2.8.1.	Karsinoembriyonik Antijen (CEA) .....	21
3.	GEREÇ ve YÖNTEM .....	25
3.1.	Karsinoembriyonik Antijen (CEA) Analizi .....	26
3.2.	İstatistiksel Analiz .....	26
4.	BULGULAR.....	27
4.1.	Ortalama CEA Düzeyleri .....	30

4.2. Cinsiyet – Malignite Değerlendirmesi .....	31
4.3. Yaş - Malignite Değerlendirmesi .....	31
4.4. Ek Hastalık - Malignite Değerlendirmesi .....	32
4.5. Cerrahi Patoloji – CEA Düzeyi Değerlendirmesi .....	33
4.6. Evre – CEA Düzeyi Değerlendirilmesi .....	34
4.7. Malign Grupta Cinsiyet – CEA Düzeyi Değerlendirilmesi.....	36
4.8. Malign Grupta Yaş – CEA Düzeyi Değerlendirmesi.....	36
4.9. Malign Grupta Ek Hastalık – CEA Düzeyi Değerlendirmesi.....	37
4.10. Malign Grupta Sigara – CEA Düzeyi Değerlendirmesi.....	38
5. TARTIŞMA .....	39
6. ÖZET .....	44
7. SUMMARY.....	45
8. KAYNAKLAR .....	46
9. TABLOLAR DİZİNİ.....	51

# 1. GİRİŞ

Akciğer kanseri, dünyada ve ülkemizde erkek ve kadınlarda ölüme en çok neden olan kanser türüdür. Hava yolları veya akciğer parankiminde yer alan hücrelerin kontrolsüz şekilde büyümesi, bölünmesi ve DNA yapılarının bozulması nedeniyle oluşan hastalığı tanımlamaktadır. Her yıl dünyada yaklaşık 1 milyon erkek, 400 bin kadın akciğer kanserine yakalanmakta, 1.2 milyon insan bu sebepten yaşamını kaybetmektedir. Bu sayı kansere bağlı ölümlerin %17'sine denk gelmektedir. Kalın bağırsak, meme ve prostat kanseri nedeniyle yaşamını yitirenlerin toplamından daha fazla kişi akciğer kanseri nedeniyle hayatını kaybetmektedir [1].

Yüz yıl öncesinde çok az oranda görülen bu kanser türünün günümüze kadar artış göstermesinde, sigara tüketiminin artışı, artan hava kirliliği, endüstri ve sanayinin oluşturduğu zararlar, otomobil sayısındaki artış, dünya savaşları ve dünya çapında görülen yaygın akciğer enfeksiyonları, kronik obstrüktif akciğer hastalığının (KOAH) insidansının artışı, yaş ortalamasının yükselmesi sorumlu olarak gösterilmektedir. Sadece sigara içmek değil, pasif sigara içiciliği denilen sigara dumanına maruz kalma da bu kansere yol açabilmektedir. Yine sigara ile birlikte diğer tütün mamullerinin (nargile, pipo, vb.) de aynı sonuçları doğurabildiği kanıtlanmıştır.

Erken evre akciğer kanserinde küratif tedavi için en etkili yöntem cerrahidir. Cerrahi uygulanan hastalarda bile beş yıllık sağkalım oranı %40-50'dir. Son yıllarda kemoterapi, radyoterapi ve kemoradyoterapi gibi postoperatif adjuvan tedaviler verilerek lokal rekürrens ve uzak metastaz

oranları azaltılmaya çalışılmaktadır. Bu tip tedaviler planlanırken prognoz tahmin edilmesinde yaş, sigara öyküsü, beslenme, fiziksel durum gibi hastaya ait faktörler, tümörün evresi ve diferansiasyonu gibi histopatolojik faktörler ve moleküler tümör belirleyicileri kullanılabilir. Bu prognostik faktörler ile ilgili yapılan çalışmalar en önemli faktörün tümör evresi olduğunu göstermiştir; fakat bu invaziv girişimler sonucunda belirlenebilen bir prognostik faktördür.

Beş yıllık sağkalım oranı çok yüksek olmadığından, akciğer kanserinden koruyucu önlemler, akciğer kanserinin erken tanı, tedavi, tipi ve evresi konusunda yapılan yaklaşım ve araştırmaların ne kadar önemli olduğu ortaya çıkmaktadır. Bazı kanser türlerinde erken tanı ve kanser tipine yönelik yapılan araştırmalar sonuç vermiş ve bu kanserlerin sağaltımında önemli yol alınmıştır. Akciğer kanserine bakıldığında ise bu alanda eksikliklerin olduğu görülmektedir.

İlgili tümör veya doku tarafından suprafizyolojik düzeylerde üretilen, biyokimyasal veya immünokimyasal yöntemlerle hastanın doku, kan veya diğer vücut sıvılarında kantitatif ölçümleri yapılabilen hormon, enzim, metabolit, immunglobulin veya protein yapısındaki maddelere tümör "marker"ı denilmektedir. Tümörün tipine veya yaygınlığına yönelik olarak spesifik tümör "marker"ları tespit edilebilmektedir. Bu "marker"lar hastalık hakkında birçok açıdan fikir sahibi olmamıza fayda sağlayabilmektedir. Akciğer kanserine spesifik, tam anlamıyla yol gösterici bir "marker" bulunmamaktadır. Ancak onkofetal bir antijen olan karsinoembriyonik antijen (CEA) sadece akciğer kanserine özgü olmasa da, bazı akciğer

kanseri türlerinde kanda yüksek seviyelere ulaşabilmektedir. Bu antijenin malignite durumlarında plevrada değişik oranlarda saptanabildiği bildirilse de tam bir görüş birliği bulunmamaktadır.

Bu çalışmada küçük hücreli dışı akciğer kanserinde kan ve intraoperatif plevra lavaj sıvısındaki CEA düzeylerinin akciğer kanserinin türü, evresi ve yaygınlığı ile ilişkili olup olmadığı, ayrıca malign hastalardaki düzey ile benign hastalardaki düzeyler arasında bir fark bulunup bulunmadığı araştırılmıştır. Böylelikle CEA düzeylerinin akciğer kanseri sağaltımındaki yol göstericiliği araştırılmak istenmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Akciğer Kanseri Hakkında Genel Bilgiler

Akciğer kanseri trakeobronşiyal ağaç boyunca (müköz hücreler, Clara hücreleri v.s.) veya alveollerde (tip II pnömositler) bulunan çoklu potansiyele sahip hücrelerden köken alır. Bu hücreler, akciğerde bulunan matür epitelyal hücrelere farklılaşma yeteneğine sahiptir ve heterojen bir neoplazm grubu oluşturabilir. Böylelikle ortaya çıkan akciğer kanseri dünyada ölüme en çok neden olan kanser türüdür. Küresel insidans artış hızı yılda %0.5'tir. Erkeklerde kadınlara oranla 2.4 kat daha fazla görülmesine rağmen, kadınlarda her yıl %4.1 artış söz konusudur [2].

Daha önceleri gelişmiş ülkelerde kanserden ölümlerin %34'ünden akciğer kanserleri sorumlu iken, günümüzde bu oran %28'e kadar düşmüştür. Yine 1980'li yıllarda daha çok gelişmiş ülkelerde görülen bu kanser türü günümüzde %49'u geliştirmekte olan ülkelerde karşımıza çıkmaktadır [3]. Buradaki değişimde sigara kullanımında azalma ve sigara içeriğinde yapılan değişiklikler neden olarak gösterilmektedir.

Toplum içinde ayrıca akciğer kanseri sigara içmeyenlerde de kendini gösterebilir. Tüm akciğer kanserlerinin %15'i hiç sigara içmemiş kişilerde de görülebilmesine rağmen, sigara bu kanser türünün sebebi olarak %90'dan daha fazla bir oranda sorumlu olarak gösterilmektedir. Akciğer kanserinin en önemli sebebinin sigara içiciliği olduğu kanıtlanmıştır [4]. Buradan yola çıkılarak kadınlardaki sigara içme alışkanlığının daha düşük olması akciğer kanserine niçin daha az oranda yakalandıklarını açıklamaktadır.



Akciğer kanseri ileri yaş hastalığı olduğu için yaş ilerledikçe görülme sıklığı artmaktadır. Örneğin; 45 yaş altında nadiren ortaya çıkarken, genellikle 50-70 yaşlarında tanı konulmaktadır. Aile geliri düzeyi düşük, öğretim düzeyi kısa, düşük sosyoekonomik sınıftaki kişilerde birçok etkene bağlı olarak (sigara içmek, beslenme şekli, çevredeki kanser yapıcı etkenlere maruziyet, vb.) akciğer kanserinin daha fazla sıklıkla ortaya çıktığı görülmüştür.

Günümüzdeki tıp alanında yaşanan gelişmeler doğrultusunda ortalama insan ömrünün giderek yükseldiği göz önüne alındığında bu kanser türü ile daha sık karşılaşılacağı aşikardır.

## **2.2. Akciğer Kanserinin Histopatolojik Sınıflaması**

Akciğer tümörlerinin patolojik sınıflandırılmasında halen Dünya Sağlık Örgütü'nün 2004 sınıflaması kullanılmaktadır [5]. Bu tümörlerin çoğu maligndir ve en sık karsinomlar görülmektedir. Sadece adenokarsinom sınıflamasında değişiklikler söz konusudur. Ayrı bir başlık altında bu konuya değinilecektir.

### **2.2.1. EPİTELYAL TÜMÖRLER:**

#### **Benign**

##### **Papillomlar**

Skvamöz tip papilom

Ekzofitik tip papillom

“Inverted” tip papilom

Glandüler tip papillom

Mikst skuamöz ve glandüler tip papillom

### **Adenomlar**

Alveoler adenom

Papiller adenom

Tükrük bezi tipi adenom

Müküs gland adenomu

Pleomorfik adenom

Müsinöz kistadenom

Diğerleri

### **Preinvazif lezyonlar**

Skuamöz displazi

Karsinoma in situ

Atipik adenomatöz hiperplazi

Diffüz idiyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi

### **Malign**

#### **Skuamöz Karsinom**

Papiller

Berrak hücreli

Küçük hücreli

Bazaloid

#### **Küçük Hücreli Karsinom**

Kombine küçük hücreli karsinom

## **Adenokarsinom**

Asiner

Papiller

Bronkioloalveoler karsinom

Non-müsinöz (Clara hücreli/ tip II pnömosit)

Müsinöz (Goblet hücreli)

Mikst müsinöz-non müsinöz veya belirlenemeyen

Müsin içeren solid adenokarsinom

Mikst subtipler içeren adenokarsinom

İyi diferansiye fötal adenokarsinom

Müsinöz (kolloid) adenokarsinom

Müsinöz kistadenokarsinom

Taşlı yüzük hücreli karsinom

Berrak hücreli adenokarsinom

## **Büyük hücreli karsinom**

Büyük hücreli nöroendokrin karsinom

Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom

Bazaloid karsinom

Lenfoepitelyoma benzeri karsinom

Berrak hücreli karsinom

Rabdoid fenotipli büyük hücreli karsinom

## **Adenoskuamöz karsinom**

### **Pleomorfik, sarkomatoid veya sarkomatöz elemanlar içeren karsinomlar**

İğsi hücreli ve/veya dev hücreli karsinomlar

Pleomorfik karsinom

İğsi hücreli karsinom

Dev hücreli karsinom

Karsinosarkom

Pulmoner blastom

### **Karsinoid Tümör**

Tipik karsinoid

Atipik karsinoid

Tükrük bezi tipinde karsinomlar

Mukoepidermoid karsinom

Adenoid kistik karsinom

Diğerleri

Sınıflandırılmayan karsinomlar

### **2.2.2. YUMUŞAK DOKU TÜMÖRLERİ:**

Lokalize fibröz tümör

Epiteloid hemanjioendotelyoma

Plöropulmoner blastom

Kondrom

Plevranın kalsifiye fibröz psödotümörü

Konjenital peribronşial miyofibroblastik tümör

Diffüz pulmoner lenfanjiomatozis

Dezmozplastik yuvarlak hücreli tümör

Diğerleri

### **2.2.3. MEZOTELYAL TÜMÖRLER:**

Benign adenomatoid tümör

Malign mezotelyoma

Epitelioid

Sarkomatoid

Desmoplastik

Bifazik

Diğerleri

### **2.2.4. SINIFLANDIRILMAYAN TÜMÖRLER:**

Hamartom

Sklerozan hemanjiom

Berrak hücreli tümör

Germ hücreli tümörler

Matür Teratom

İmmatür Teratom

Diğer germ hücreli tümörler

Timoma

Malign melanom

Diğerleri

### **2.2.5. LENFOPROLİFERATİF HASTALIKLAR:**

Lenfoid interstisyel pnömoni

Nodüler lenfoid hiperplazi

MALT lenfoma- Düşük "grade"li marjinal zon B hücreli

Lenfomatoid granülomatozis

## **2.2.6. SEKONDER TÜMÖRLER**

### **2.2.7. TÜMÖR BENZERİ LEZYONLAR**

Tmrlet

Multipl meningoteloid nodüller

Langerhans hücreli histiyositozis

İnflamatuar psödotümör (İltihabi miyofibroblastik tümör)

Lokalize organize pnömoni

Amiloid tümör

Hiyalinize granülom

Lenfanjioleiomyomatozis

Mikronodler pnömosit hiperplazisi

Endometriozis

Bronşial inflamatuvar polip

Diğerleri

## **2.3 Adenokarsinom Yeni Sınıflaması**

Akciğer adenokarsinomlarında onkoloji, cerrahi, radyoloji ve özellikle moleküler biyoloji alanındaki gelişmeler, daha ayrıntılı ve prognostik belirleyiciliğe sahip bir sınıflama gerekliliğini ortaya koymuştur. Bu yeni sınıflamanın en önemli amacı, histolojik subtiplerin kompleks heterojen karışımlarından oluşan adenokarsinomların tanımlanmasına ortak pratik bir yol bulunmasıdır. Histolojik subtiplerin kapsamlı tanımlanması yeni sınıflandırmada en önemli değişiklik olarak dikkat çekmektedir [6-8].

## Preinvaziv lezyonlar

Atipik Adenomatöz Hiperplazi

Adenokarsinoma İn Situ

Nonmüsinöz

Müsinöz

Mikst non müsinöz/müsinöz

Minimal İnvaziv Adenokarsinom

Nonmüsinöz

Müsinöz

Mikst non müsinöz/müsinöz

## İnvaziv Adenokarsinom

Lepidik baskın

Asiner baskın

Papiller baskın

Mikropapiller baskın

Mukus üreten solid baskın

## İnvaziv Adenokarsinom Varyantları

İnvaziv müsinöz adenokarsinom

Kolloid adenokarsinom

Fötal adenokarsinom

Enterik adenokarsinom

## 2.4. Akciğer Kanserinde Tanı-Tarama

Akciğer kanserinde operabl hasta oranının %20-30'ların üzerine çıkarılmaması, erken tanının önemini ortaya koymaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda balgam sitomorfolojisi yerine balgamda bazı monoklonal antikörlerin gösterilmesiyle, radyolojik bulgular ortaya çıkmadan önce, özellikle risk grubu olan kişilerde tanıya yönelik anlamlı veriler elde edileceği gösterilmiştir [9].

Semptomatik dönemde tanı konulan hastaların sağkalım oranları asemptomatik dönemde tanı alanlara göre daha düşüktür. Ayrıca akciğer kanserine ait bir lezyonun düz akciğer grafisinde görünür hale gelmesi için en az 1 cm çapta olması gerekliliği göz önüne alındığında, düz akciğer grafileri ve balgam sitolojileri ile erken tanı ilk basamak için ancak sensitivitesi yüksek olmayan incelemelerdir. Bilgisayarlı tomografinin kullanılması ile erken evrede tanı konulan olgu sayısı on misli artış gösterebilmektedir. Ancak unutulmamalıdır ki akciğer kanserinde fiberoptik bronkoskopi ile yapılan biyopsi ve histopatolojik incelemeler altın standart yöntemdir. Akciğer kanserinde erken tanı için yapılabilecekler kısıtlı iken, şüpheli lezyonlara yaklaşımda hem invaziv hem de non-invaziv yöntemlerde çeşitlilik söz konusudur. Hasta bazında değerlendirmenin en doğru yaklaşım olduğu pratikte görülmektedir.



## 2.5. Akciğer Kanserinin Evrelendirilmesi

Akciğer kanserinin evrelendirilmesi; tedavi yöntemlerinin belirlenmesinde, prognozun tanımlanmasında ve araştırılmasında, klinik çalışma sonuçlarının evrensel olarak karşılaştırılmasında önemlidir. Evrelendirme klinisyenlerin ortak bir dil kullanmasını sağlar. Bu sebeplerden dolayı evrelendirme işlemi kapsayıcılığı yüksek ve yeniliğe açık olmalıdır [10].

Akciğer kanserinin evrelendirilmesinde çeşitli süreçler yaşanmıştır. Bu süreçlerin dönüm noktalarına bakılacak olursa 1953 yılında ilk "TNM" sınıflamasının Dr. Pierre Denoix tarafından yapıldığı, sonrasında 1968'de "Malign Tümörler İçin TNM sınıflandırması" önerilerinde akciğer kanserinin diğer kanserler grubuna eklendiği görülecektir. Daha sonra 1973'de Mountain, Carr, Anderson "Akciğer Kanseri İçin Klinik Evreleme Sistemi" (1. baskı), 1975 ikinci revizyon baskısı, 1978 üçüncü revizyon baskısı, 1986 dördüncü revizyon baskısı, 1997 beşinci revizyon baskısı, 2002 altıncı revizyon baskısı (5. baskı ile değişiklik yok) ve son olarak 2009'da yedinci evreleme sistemi yayınlanmıştır.

TNM (T: primer tümörün büyüklüğü ve yayılımı, N: bölgesel lenf bezi tutulumu, M: uzak metastaz), kanser yayılımının anatomik kapsamını göstermek için en yaygın olarak kullanılan evreleme sistemidir [11] (Tablo 1-3).

**Tablo 1. Akciğer Kanserinde TNM Tanımlamaları**

<b>T Sınıflandırması</b>	
<b>Tx</b>	Primer tümörün belirlenememesi veya balgam ya da bronş lavajında malign hücrelerin saptanmasına karşılık, görüntüleme teknikleri veya bronkoskopi ile tümörün gösterilememesi
<b>T0</b>	Primer tümör bulgusu yok
<b>Tis</b>	Karsinoma in situ
<b>T1</b>	Akciğer veya visseral plevra ile çevrelenen, lobar bronştan daha proksimal invazyon bulgusu olmayan <b>T1a:</b> 2 cm'den küçük tümör <b>T1b:</b> 2 cm'den büyük 3 cm'den küçük tümör
<b>T2</b>	Ana bronşu tutan karinanın 2 cm distalinde Visseral plevrayı invaze eden Tüm akciğeri tutmayan, hiler bölgeye uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni oluşturan <b>T2a:</b> 3 cm'den büyük 5 cm'den küçük <b>T2b:</b> 5 cm'den büyük 7 cm'den küçük
<b>T3</b>	7cm'den büyük ya da göğüs duvarı, diyafram, frenik sinir, mediastinal plevra, perikarttan birini invaze etmiş tm Karinaya 2 cm'den daha yakın tm Tüm akciğeri kaplayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni Tm ile aynı lobda bir veya daha fazla nodül
<b>T4</b>	Mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebra korpusu, karina, ipsilateral farklı lobta satellit nodül, nodüller
<b>N Sınıflandırması</b>	
<b>Nx</b>	Bölgesel lenf nodlarının değerlendirilememesi
<b>N0</b>	Bölgesel lenf bezi metastazı yok
<b>N1</b>	Aynı taraf peribronşiyal ve/veya aynı taraf hiler lenf bezlerine metastaz ve primer tümörün direkt yayılması ile intrapulmoner bezlerin tutulması
<b>N2</b>	Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz
<b>N3</b>	Karşı taraf mediastinal, hiler, aynı veya karşı taraf supraklavikuler veya skalen lenf bezi metastazı
<b>M Sınıflandırması</b>	
<b>Mx</b>	Uzak metastaz varlığının değerlendirilememesi
<b>M1a</b>	Plevral, perikardiyal efüzyonlar ve nodüller, benzer histolojik yapıda ve görünümde kontrlatelateral akciğerde yerleşme
<b>M1b</b>	Uzak metastaz mevcut

Akciğer kanserli bir hasta değerlendirilirken tanı ve tedavinin değişik dönemlerinde farklı evrelendirmeler yapılmaktadır. Evrelendirme çeşitleri Tablo-2'de gösterilmiştir [12].

**Tablo 2. Akciğer Kanserinin Evrelendirme Yöntemleri**

<b>cTNM</b>	<b>Klinik evrelendirme:</b> Hasta ilk görüldüğü zaman yapılan klinik değerlendirme sırasındaki evrelendirmedir. Bu evrelendirmeye göre hastaya tedavi planlaması yapılır.
<b>sTNM</b>	<b>Cerrahi evrelendirme:</b> Operasyon sırasında cerrah tarafından yapılan evrelendirmedir.
<b>pTNM</b>	<b>Patolojik evrelendirme:</b> Operasyon sırasında alınan dokuların histopatolojik değerlendirilmesi sonucunda yapılan evrelendirmedir.
<b>rTNM</b>	<b>Tedavi sonrası yeniden evrelendirme:</b> Primer tedavinin yetersiz kaldığı progresif hastalığı bulunan bir hastanın yeniden evrelendirmesidir.
<b>aTNM</b>	<b>Otopsi evrelendirmesi:</b> Akciğer kanserli bir hastaya yapılan postmortem evrelendirmedir.

**Tablo 3. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Evre Gruplandırılması**

<b>Evre</b>	<b>TNM alt grubu</b>
<b>0</b>	Karsinoma <i>in situ</i>
<b>IA</b>	T <sub>1a-b</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>
<b>IB</b>	T <sub>2a</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>
<b>IIA</b>	T <sub>2b</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> / T <sub>1</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub> / T <sub>2a</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>
<b>IIB</b>	T <sub>3</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> / T <sub>2b</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>
<b>IIIA</b>	T <sub>4</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> / T <sub>3</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub> / T <sub>4</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub> / T <sub>1-2-3</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub>
<b>IIIB</b>	T <sub>4</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub> / T <sub>1-2-3-4</sub> N <sub>3</sub> M <sub>0</sub>
<b>IV</b>	T <sub>1-2-3-4</sub> N <sub>1-2-3</sub> M <sub>0</sub>

## **2.6. Akciğer Kanserinde Prognostik Faktörler**

Akciğer kanserinde sağkalımı etkileyen en önemli prognostik faktörler; hastanın performans durumu, tümörün evresi ve histopatolojik tipidir. Aşırı kilo kaybının bulunması, LDH yüksekliği, albümin düşüklüğü, kemik metastazlarının varlığı, iki veya daha fazla kemik dışı ekstratorasik metastazın saptanması ve hastanın erkek olması prognozu olumsuz etkileyen faktörlerdir [13].

Diğer prognostik faktörler; rezeksiyon şekli, damar invazyonu, hastanın yaşı, anemi, karsinoembriyonik antijen seviyesi, p53 geni, DNA ploidi yapısı, kemoterapi ve radyoterapi etkinliği sayılabilir. Tedavinin şekline karar vermeden önce bu prognostik faktörlerin değerlendirilmesi gereklidir [14].

Bunların dışında prognozu etkileyebileceği düşünülen birçok faktör üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Bu faktörlerden bazıları büyüme faktörleri ve onkogenlerdir. Bunlar araştırma aşamasındadır. Epidermal büyüme faktörü, vasküler endotelial büyüme faktörü ve transforme edici büyüme faktörü- $\alpha$  gibi büyüme faktörlerinin pozitif olmasının prognozu kötü etkilediği bilinmektedir. Yine *K-ras* onkogeni, *erb-1* ve *erb-2* reseptörlerinin bulunması da küçük hücreli akciğer kanserinde kötü prognoz göstergeleridir [15].

## **2.7. Akciğer Kanserinde Genel Tedavi Protokolleri**

Cerrahi rezeksiyon akciğer kanseri tedavisinde en etkili yoldur. Cerrahi tedavide başarı, hastaların iyi seçilmesine, evrelemenin iyi

yapılmasına bağılıdır. Ayrıca hastaların performans ve fizyolojik durumları, pulmoner ve kardiyak fonksiyonların iyi bir şekilde değerlendirilmesi erken ve geç dönem tedavi sonuçlarını etkileyen önemli faktörlerdir. Evre I küçük hücreli akciğer kanserinde bile cerrahi tedavi en iyi seçenek olarak görülmektedir. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde ise Evre IIIa'ya kadar olan hastalara uygulanan cerrahi ile oldukça iyi sağkalım süreleri elde edilebilmektedir. Diğer hastaların genel durumu, hastalığın yaygınlığı ve tutulum yerlerine göre kombine tedaviler uygulanabilmektedir.

## **2.8. Tümör "Marker"ları**

Tümör "marker"ları, ilgili tümör veya doku tarafından suprafizyolojik düzeylerde üretilen, biyokimyasal veya immünokimyasal yöntemlerle hastanın doku, kan veya diğer vücut sıvılarında radyoimmunoassay ve/veya enzim immünoassay yöntemlerle kantitatif ölçümleri yapılabilen hormon, enzim, metabolit, immunglobulin veya protein yapısındaki maddelerdir. İdeal tümör "marker"ı o tümör için spesifik olmalı, minimum yanlış pozitif ve yanlış negatif değerlere sahip olmalı, hastalığın boyutunu yani yaygınlığını ve tedaviye yanıtını gösterebilir olmalıdır. Aşağıda tümör "marker"larının genel özellikleri verilmektedir;

- Yüksek duyarlılık
- Yüksek özgüllük
- Kabul edilebilirlik
- Karar verilebilirlik
- Çabuk yapılabilirlik

- Ucuz maliyet
- Klinik gereklilikler
- Hastalık için yüksek duyarlılık (yanlış-negatif olmaması, küçük metastazları saptayabilme yeteneği)
- Hastalık için yüksek özgüllük (kansere olmayanlarda yanlış pozitif olmaması),
- Düzeylerin tümör varlığını gösterebilecek düzeyde olması
- Hasta komple remisyona girdiğinde düzeylerin saptanamayacak kadar düşebilmesi
- Stabil gidişli hastada prognozu gösterebilmesi

Hücre membranında veya sitoplazmasında bulunanlar ise immünohistolojik veya immünositolojik yöntemlerle (immünofluoresans, immünoperoksidaz ve *flow cytometry*) gösterilmektedir. Ayrıca çok sayıda solid veya hematolojik malignitelere nükleer DNA ölçümü de yapılabilmektedir. Kromozomal değişiklikler ise moleküler tanısal testlerle saptanmaktadır [16,17].

Bütün diagnostik testler gibi, tümör "marker"ları da klinik durumlarda klinisyene diğer bulgu ve test sonuçları ile birlikte yardımcı olan testlerdir. Tümör marker sonuçları doğrultusunda tanı, tedavi ve takip ile ilgili önemli klinik kararlar alınması gerekebilir. Risk belirlenmesi, erken kanser taraması, tanıların kesinleştirilmesi, prognozun belirlenmesi, tedavi seçimi ve hastalık rekürrensi ya da progresyonu için takip aşamasında tümör "marker"ları kullanılır.

Günümüzde asemptomatik bir kişide kanser taraması yapılabilecek bir belirteç olmayıp yeterince spesifik ve sensitif tümör belirteçlerinin

geliştirilerek rutin uygulanması veya diğer testleri tamamlayıcı olarak kullanıma girmesi için çalışmalar yapılmaktadır [16].

Tümör "marker"ları sonuçları değerlendirilirken uygun referans aralıkları ve tedavi öncesi "base-line" değeri bilinmelidir. Referans aralıkları içerisindeki artmalar anlamlı olabilir. Ölçümler arasında ne kadar değişimin önemli olduğu bilinmelidir. Genellikle %25' i geçen değişiklikler önem taşımakta ise de bu konudaki çalışmalar sürmektedir. Marker yarı ömürleri bilinmelidir ve eski sonuçlarla birlikte değerlendirme yapılması daha doğru olacaktır.

Bu amaçla "marker"ların kanser olgularında genel kullanımları aşağıda sıralanmıştır;

- Genel toplumda kanser taraması
- Semptomatik hastaların tanısı
- Klinik evreleme
- Tümör volümünün göstergesi
- Uygun tedaviyi belirleme
- Tedaviye yanıtı izleme
- Prognozu öngörme
- Hastalık rekürrensini erken saptama
- Tümör kitlesinin radyoimmün lokalizasyonu

Günümüzde çok çeşitli ve değişik yapılarda tümör belirteçleri tanımlanmış olup, bunlardan klinikte en sık kullanılanlar kullanım yerlerine göre aşağıda belirtilmiştir (Tablo 4).

**Tablo 4. Tümör "Marker"ları ve Kullanım Alanları**

<b>AFP (Alfa-Fetoprotein)</b>	Primer karaciğer (hepatoselüler) karsinomu, germ hücreli tümör	Kronik hepatit veya Sirozda da yükselebilir. β-HCG ile beraber değerlendirilmelidir.
<b>CA 15-3</b>	Meme karsinomu	Tedavi takibinde ve metastatik meme karsinomu prognoz tayininde (CEA ile beraber değerlendirilir)
<b>CA 19-9 (GICA Gastrointestinal Cancer Antigen)</b>	Pankreas, mide, safra kesesi karsinomu	Kolorektal karsinom, epitelyal over karsinomlarında ikinci seçenek
<b>CA 50</b>	Gastrointestinal karsinom, endometriyum, meme, prostat, pankreas, mesane karsinomu	
<b>CA 72-4 (TAG 72, Tumor Associated Glycoprotein 72)</b>	Mide, müsinöz over karsinomu	CEA ve CA 125 ile beraber değerlendirilir
<b>CA 125</b>	Over karsinomu	Tedavi takibinde, postmenopoz over karsinomu tanısında, endometriyum karsinomu prognoz tayininde ve palpe edilebilen over kitlelerinin ayırıcı tanısında
<b>CA 549</b>	Meme karsinomu	
<b>CEA</b>	Kolorektal karsinom, mide, pankreas, bronş, meme, medüller tiroid karsinomu.	
<b>CYFRA 21-1 (Cytoceratin Fragment)</b>	Bronşiyal karsinom	Bronşların skuamöz hücreli ve adenokarsinomlarında
<b>Eritropoietin</b>	Böbrek tümörü	
<b>Fibronektin</b>	Malign / Benign asit ayırıcı tanısında	Artmış hücre döngüsünü gösterir.
<b>β-HCG</b>	Germ hücreli tümör	AFP ile beraber değerlendirilir.
<b>Kalsitonin</b>	Medüller tiroid karsinomu	Pentagastrin ve/veya kalsiyum ile yapılan stimülasyon testinde
<b>Melanin</b>	Malign melanom	
<b>β2-Mikroglobulin</b>	Multipl myelom	Lenfositik ve miyelositik lösemide de kullanılır.
<b>Neopterin</b>	Malign hematolojik hastalıklar	Hüresel immün cevapla ilgili tüm olaylarda yükselir.
<b>NSE (Nöron Spesifik Enolaz)</b>	Küçük hücreli bronşiyal karsinom, nöroendokrin Tümör	CEA ile beraber değerlendirilir. Feokromasitoma, nöroblastom, APUDoma, dejeneratif SSS hastalıkları
<b>p53 Otoantikoru</b>	Tüm karsinomlar	Genel tümör belirteci
<b>PAP (Prostatik Asit Fosfataz)</b>	Prostat karsinomu	
<b>PSA, total PSA, serbest</b>	Prostat karsinomu	Serbest PSA / total PSA oranı ayırıcı tanıda kullanılır.
<b>PTH-rp (Parathyroid Hormone Related Protein)</b>	Hiperkalsemi	Malignitelerden kaynaklanan hiperkalseminin ayırıcı tanısında kullanılır.
<b>SCC (Squamous Cell Carcinoma Antigen)</b>	Serviks uteri, akciğer ve baş boyun bölgesinin skuamöz hücreli tümörleri	Bütün skuamöz hücre malignitelerinde yükselir. Tedavi öncesi yüksek SCC seviyeleri kötü prognozu gösterir.
<b>Timidin Kinaz (TK)</b>	Lenfositik ve miyelositik Lösemi	
<b>Tiroglobulin (hTG)</b>	Papiller ve foliküler tiroid karsinomu.	
<b>TPA Tissue (Polypeptid Antigen)</b>	Mesane ve bronş karsinomu	Meme, kolon, pankreas ve over karsinomlarında da yükselir. Spesifitesi düşüktür.



### 2.8.1. Karsinoembriyonik Antijen (CEA)

CEA birçok hücrede bulunan bir proteindir; fakat yükselmiş değerleri tümörlerle ve gelişen fetüsle ilişkilidir. CEA kanda test edilir. Sigara içmeyen erişkinlerde kandaki normal değeri <2.5 ng/dl iken, sigara içenlerde <5 ng/dl olmalıdır. 200000 molekül ağırlığında asid glikoprotein molekülüdür. Tümör hücre membranında yer alır ve buradan kana salınır. Elektroforetik mobilitesi alkalen koşullar altında daha çok serum betaglobuline uyar. Başlıca aminoasit yapısı; *asparagine*, *glutamine*, *threonim* ve *serine*'den oluşmuştur. Molekülün başlıca monosakkarit parçasıyapısal olarak önemli ölçüde karbonhidrat olan (2/3 oranında) *N-Acetyl Glucosamine*'dir [19]. Elektron mikroskopu ile yapılan araştırmalarda CEA'nın tümör hücresi membranının hemen altında yer alan *glycocalyte* lokalize olduğu tespit edilmiştir. Hücre yüzeyinde yer alması sebebiyle vücut sıvılarına kolayca geçebilir. Hücreden çıkabilir ama hücre içine doğru yayılmaz.

CEA muhtemelen karaciğerde yıkılmaktadır. Serumda CEA miktarı, CEA üreten bir tümörün rezeksiyonu sonrasında 3 hafta içinde ölçülemeyecek kadar azalmaktadır.

Onkofetal bir antijendir. Başlangıçta gastrointestinal sistem malign tümörleri için muhtemel doğru tanı aracı olarak büyük ilgi uyandırdı. İlk olarak kolon kanserinde tanımlandı. Daha sonra mide, akciğer, pankreas ve meme kanserinde yükselebileceği gösterildi. Fakat sonraki çalışmalar ile yükselmiş seviyeleri benign hastalıklarda (örneğin kolon polipleri, siroz, üremi ve inflamatuvar barsak hastalıkları, kronik akciğer hastalıkları,

pankreatit) da bulundu. Ayrıca CEA pek çok gastrointestinal sistem dışı kanserlerde, jinekolojik malign neoplazilerde bulunabilir fakat tümör belirteci olarak klinik kullanımı sınırlıdır.

Tarama testi olarak yetersizdir. Sağlıklı popülasyonda kanser prevalansının düşük olması, düşük pozitif prediktif değeri ve yüksek pozitif yanlış pozitifliği tarama değerini sınırlar. Ayrıca yükselmiş CEA değerlerine ileri evre yani tümörün kür sağlanamayacağı evrede rastlanırken, "curable" erken evrede bu oran düşüktür. Bu durum hasta sağ kalımını negatif etkileyen en önemli faktördür. Preoperatif CEA'nın tümör evresi ile pozitif korelasyonu, postoperatif değerlerin hastalısız sağkalım ile negatif korelasyonu, bu "marker"ın kolon kanseri için prognostik faktör olarak ileri sürülmesine yol açmıştır.

CEA rekürrensin monitorizasyonunda ve tedavinin etkinliğinde kullanılmalıdır. Rekürrensten birkaç ay önce yükseldiği gösterilmiş ve yükselen postoperatif değerlerin hızlı bir şekilde değerlendirilmesi ve gerekiyorsa "second-look" yapılması önerilmiştir. Over kanserinde de tarama değil postoperatif nüksü izlenmesinde ve tedavi yanıtının monitorizasyonunda kullanılmasının faydalı olacağı belirtilmiştir.

CEA'nın yaygın bir klinik kullanımı olup kolorektal kanser dışında, bronş kanseri, meme, pankreas, mide, mesane, prostat, over, tiroid, kanserinde ve nöroblastomada da tümör belirteci olarak kullanılmaktadır. Kolorektal kanserlerde %35 oranında CEA'nın yükselmediği göz önüne alındığında ise duyarlılığın az olması pratik kullanımı iyice kısıtlamaktadır. Diğer yandan amfizem, akut ülseratif kolit, alkolik siroz, hepatit, kolesistit,

aşırı sigara içimi gibi nedenlerle de CEA yüksek bulunmaktadır. Ancak benign durumlardaki CEA ölçümünün altında normal düzeyin dört-beş katından daha fazla artmadığı ve akut durumun düzelmesiyle normale dönebildiği dikkati çekmelidir. Malign durumlarda ise devamlı ölçümlerde her zaman yüksek düzeyde saptanmaktadır. Bu nedenle CEA; genel toplum kanser taramalarında kullanılmamaktadır. Tanıya yardım için, rekürrensleri ve tedaviye yanıtı saptamada kullanılmaktadır [17].

Yapılan çalışmalarda akciğer kanserinde CEA serum düzeyinin yükseldiği %35-40 arasında saptanmış, akciğer kanserinin histopatolojik tiplerine göre CEA'nın tanı değerinin araştırıldığı bir çalışmada ise CEA düzeyinin hücre tipini belirlemede katkısının olmadığı gösterilmişse de [19], serum CEA düzeyinin adenokarsinom tanısında en sensitif tümör "marker"ı olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur [20,21]. CEA düzeyi akciğer kanserinin evresiyle de ilişkili bulunmuştur.

İnvitro çalışmalarla CEA miktarı ile tümördeki hücre sayısı arasında kantitatif ilişki bulunduğu ortaya çıkmıştır. Bu da tümörün yaygın olması halinde CEA miktarının yükseleceğini göstermektedir [22].

Metastatik akciğer kanserinde CEA düzeyinin CYFRA 21-1, SCC-Ag gibi diğer belirteçlerden daha duyarlı olduğu saptanmıştır [23]. Bir diğer çalışmada CEA düzeyinin yüksek olmasının inoperabiliteyi gösteren en güvenilir test olduğu belirtilmiştir [24].

Akciğer karsinomlarına yönelik tümör belirteçleri konusunda birçok çalışma yapılmakta olup bunların çoğu, serum ve brankoalveoler lavajda (BAL), daha az kısmı da bronş biyopsi hürelerinin sitozolündedir. Her üç

ortamda aynı anda çalışma çok azdır ve hangi ortamda çalışmanın en iyi tanısal değere sahip olduğu bilinmemektedir. Bu konuda yapılan bir çalışmada bronş karsinomunda en iyi tanı koydurucu yerin BAL, en az değerli olanın ise serum tümör belirteci ölçümü olduğu gösterilmiştir [25].

Diğer yandan hem kanser bölgesinden hem de sağlam bronş ağacından ayrı ayrı bronş lavajı yapıldığında CEA, alfa-betaprotein,  $\beta$ -hcg, CA-125 ve CA 19-9 gibi belirteçlerin farklılık göstermediği saptanmıştır.

Plevral efüzyonlarda yapılan çalışmaların birçoğunda malign olanlarda CEA düzeyinin benign olanlardan yüksek olduğu gösterilmiştir. Malign efüzyonların bronş karsinomu ve malign mezotelyoma olarak ayırımında en duyarlı ve özgül ölçümün plevral CEA ve CA15-3 olduğu belirlenmiştir [26].

Tümör belirteçlerinin serum veya BAL gibi farklı ortamlarda farklı tanı değerlerine sahip olmaları o belirtecin özelliklerine ve kimyasal yapısına bağlıdır [25].

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Aralık 2011 – Ekim 2012 arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'na başvuran hastalar arasından, küçük hücreli dışı akciğer karsinomu (KHDAK) (Grup I – Çalışma Grubu) ve benign akciğer patolojisi (Grup II – Kontrol Grubu) nedeniyle opere edilenler değerlendirmeye alındı. Prospektif olarak planlanan çalışma için her gruba ardışık 25 hasta dahil edildi. Toplam 50 hastanın kan ve operasyon sırasında alınan plevral yıkama sıvılarındaki CEA düzeyleri araştırıldı. Videotorakoskopik cerrahi uygulanan hastalar ile KHDAK dışında ek malignitesi bulunanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Her iki grupta yer alan hastalar; kan biyokimyası, elektrokardiyogram (EKG), solunum fonksiyon testi, arteriyel kan gazı, PA ve lateral akciğer grafisi, bilgisayarlı toraks tomografisi ile değerlendirildi. Gereğinde PET ve MR incelemesi yapıldı. Tanı için balgam sitolojisi, transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi (TTİİAB), bronkoskopik girişim (lavaj, fırçalama, biyopsi) yöntemlerinden bir ya da birkaçı uygulandı. Gereğinde mediastinoskopik lenf bezi biyopsisi yapıldı. Grup I'de yer alan olguların evrelendirilmesi "*International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)*" tarafından 2009 yılında kabul edilen uluslararası akciğer kanserleri sınıflamasına göre yapıldı. Histopatolojik tiplene Dünya Sağlık Örgütü'nün 2004 yılı sınıflandırmasına göre belirlendi [27].

### **3.1. Karsinoembriyonik Antijen (CEA) Analizi**

Ölçüm, “*Electrochemiluminescence Immunoassay (ECLIA)*” immunolojik yöntemi ile gerçekleştirildi (Modular Analytics, E170, Roche Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim, Germany). Ölçüm aralığı 0.2-1000 ng/ml olarak belirlenirken, 0.2 ng/ml alt sınır limiti tayin edildi.

### **3.2. İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel analizler, “*Statistical Package for Social Sciences (SPSS)*” 15.0 programı kullanılarak yapıldı. Her iki grup arasındaki kan ve sıvı CEA düzeylerinin karşılaştırılmasında *Mann-Whitney U Test*, CEA düzeyleri ile yaş, cinsiyet, sigara kullanım öyküsü, ek hastalık, hastalığın bulunduğu evre ve cerrahi patoloji arasındaki ilişkinin hesaplanmasında *Chi-Square Test*, *Fisher’s Exact Test* ve *Kruskal-Wallis* analizleri kullanıldı. Tüm testlerde 0.05’ten küçük *p* değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışmaya katılan tüm hastalardan “bilgilendirilmiş onam formu” alındı. Hastane Etik Kurulunun 25.11.11 tarih ve 1462/369 sayılı onay yazısı ile çalışmaya başlandı.

#### 4. BULGULAR

Grup I'in (çalışma grubu) yaş ortalaması  $59.90 \pm 7.90$ , yaş aralığı 33-73 olup sadece bir hasta kadındı. Hastaların 3'ü (%12) 55 yaş altında idi. Tamamına anatomik akciğer rezeksiyonu uygulanan bu hastaların 14'ünde (%56) lezyon sağ taraftaydı. Histopatolojik tanıları şu şekildeydi: 11 (%44) skuamöz hücreli karsinom, 10 (%40) adenokarsinom, 1'er (%0.4) karsinoid tümör, nöroendokrin tümör, mukoepidermoid karsinom ve pulmoner blastom. Tüm olgularda kan CEA düzeyleri ölçülebilir düzeylerde iken, 15 hastanın plevral lavaj sıvısındaki CEA düzeyi 0.2 ng/ml düzeyinin altında kaldığı için ölçülemedi. Hastaların klinik evreleri; IA: 6, IB: 9, IIA: 3, IIB: 1, IIIA: 6 olgu şeklindeydi. 15 (%60) hastanın akciğer kanserine eşlik eden ek hastalığı [Hipertansiyon (HT), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), diyabet (DM), koroner arter hastalığı (KAH), serebrovasküler olay (SVO)] mevcuttu. Grup I'de yer alan olgulardan sadece 4'ünün (%16) sigara kullanım öyküsü bulunmuyordu (Tablo 5). Operasyon sonrası erken dönemde hiç bir hastada mortalite görülmez iken, 5 (%20) hastada [2'şer hastada şilotoraks ve aritmi, bir hastada ise pnömoni] morbidite olarak saptandı (Tablo 7).

Grup II'nin (kontrol grubu) yaş ortalaması  $44.04 \pm 12.89$ , yaş aralığı 24-62 olup, 13 (%52) erkek, 12 (%48) kadın hasta içermekteydi. Bu grupta yer alan olguların tanıları şu şekildeydi: 7 kist hidatik, 6 bronşektazi, 4 mediastinal kist, 2 organize pnömoni, 2 soliter fibröz tümör, 2 büllöz akciğer hastalığı, 1 kostada fibröz displazi, 1 hamartom (Tablo 6). Sadece 1 hastanın kan CEA düzeyi ölçülemez düzeyde bulunurken, 4

hastanın plevral lavaj CEA düzeyi ölçülebilir düzeyde (0.2 ng/ml üstü) bulundu. Bu grupta 12 (%48) hastanın sigara kullanım öyküsü bulunmuyordu. Postoperatif mortalite yoktu, 5 (%20) hastada [4 olguda kan ve kan ürünü replasmanı gerektiren hemoraji, 1 olguda pnömotoraks] morbidite olarak gelişti (Tablo 7).

**Tablo 5. Olguların Demografik Verileri**

	<b>Grup I n (%)</b>	<b>Grup II n (%)</b>
<b>Yaş</b>		
<55	3 (%12)	18 (%72)
≥55	22 (%88)	7 (%28)
<b>Cinsiyet</b>		
Erkek	24 (%96)	13 (%52)
Kadın	1 (%4)	12 (%48)
<b>Sigara kullanımı</b>		
Var	21 (%84)	13 (%52)
Yok	4 (%16)	12 (%48)
<b>Ek hastalık</b>		
Var	15 (%60)	15 (%60)
Yok	10 (%40)	10 (%40)



**Tablo 6. Grup II'deki Histopatolojik Tanıların Dağılımı**

<b>Patoloji</b>	<b>n</b>
Kist Hidatik	7
Bronşektazi	6
Mediastinal Kist	4
Organize Pnömoni	2
Büllöz Amfizem	2
Soliter Fibröz Tümör	2
Fibröz Displazi	1
Hamartom	1
<b>Toplam</b>	<b>25</b>

**Tablo 7. Postoperatif Morbiditenin Gruplara Göre Dağılımı**

<b>Morbidite</b>	<b>Grup I</b>	<b>Grup II</b>
Şilotoraks	2	-
Aritmi	2	-
Pnömoni	1	-
Kan / kan ürünü replasmanı	-	4
Pnömotoraks	-	1
<b>Toplam</b>	<b>5</b>	<b>5</b>

#### 4.1. Ortalama CEA Düzeyleri

Kan CEA düzeyine bakıldığında Grup I'de en düşük değerin 0.77 ng/ml, en yüksek değerin ise 139.3 ng/ml (ortalama 4.12 ng/dl) olduğu görüldü. Grup II'de ise en düşük değer <0.2 ng/ml, en yüksek değer ise 3.42 ng/ml (ortalama 1.69 ng/ml) olarak ölçüldü. Kan CEA normal değerinin üst sınırı 5 ng/ml olduğu göz önüne alındığında, Grup I'de ortalama değerin bu düzeyin üstünde, Grup II'de ise bu düzeyin altında olduğu kaydedildi. Bu oranlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ). Plevral lavaj sıvısı CEA düzeyleri karşılaştırıldığında, Grup I'deki ortalama değerin, Grup II'ye oranla daha yüksek olduğu izlendi, bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p = 0.027$ ) (Tablo 8).

**Tablo 8. Kan ve Plevral Yıkama Sıvılarındaki CEA Düzeyleri**

	Grup	n	Ortalama	Std. sapma	Min.	Max.	p
<b>CEA<sub>Kan</sub></b>	I	25	14,13	34,51	0,77	139,30	0,00
	II	24	1,70	0,92	0,54	3,42	
	<i>Toplam</i>	49	8,04	25,21	0,54	139,30	
<b>CEA<sub>PLS*</sub></b>	I	25	1,35	3,17	0	14,35	0,03
	II	25	0,04	0,10	0	0,38	
	<i>Toplam</i>	50	0,70	2,31	0	14,35	

\*CEA<sub>PLS</sub>: Plevral Lavaj Sıvısı

#### 4.2. Cinsiyet – Malignite Değerlendirmesi

Grup II’de kadın – erkek sayısı birbirine yakın iken, Grup I’de sadece 1 kadın hasta bulunmaktaydı. Malignite mevcudiyeti ile cinsiyet arasındaki ilişki karşılaştırıldığında, erkeklerde kanserin daha sık görüldüğü sonucuna varıldı, ancak olgu sayısı sınırlı olduğu için bu karşılaştırma değerlendirmeye alınmadı.

#### 4.3. Yaş - Malignite Değerlendirmesi

Her iki gruptaki hastalar, 55 yaş ve üstü ile 55 yaş altı olarak iki katerogide incelendi. Grup I’de 55 yaş altında sadece 3 hastanın olduğu görülürken, Grup II’de bu sayı 18 idi. Malign hastalıkların yer aldığı Grup I’deki hastaların çoğu 55 yaş ve üstündeydi. Akciğer maligniteleri ileri yaşlarda görüldüğünden, bu tablo literatürle uyumlu bulundu (Tablo 9).

**Tablo 9. Hastaların 55 Yaş Sınırına Göre Dağılımı**

Grup	Yaş		Toplam
	55>	55≤	
<b>I (n, %)</b>	3, %12	22, %88	25, %100
<b>II (n, %)</b>	18, %72	7, %28	25, %100
<b>Toplam</b>	21, %42	29, %58	50, %100

#### 4.4. Ek Hastalık - Malignite Değerlendirmesi

Her iki grupta da 15'er hastanın mevcut akciğer patolojilerinden başka ek hastalıkları bulunmaktaydı (Tablo 10).

**Tablo 10. Olguların Gruplara Göre Ek Hastalık Varlığı**

Grup	Ek Hastalık		Toplam
	Var	Yok	
I (n, %)	15, %60	10, %40	25, %100
II (n, %)	15, %60	10, %40	25, %100
<b>Toplam</b>	30, %60	20, %40	50, %100

#### 4.4. Sigara - Malignite Değerlendirmesi

Grup I'de sadece 4 hasta hiç sigara içmemiş iken, Grup II'de bu sayı 12 idi. Sigara içenlerde malignitenin daha fazla görüldüğü ve aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu sonucuna varıldı ( $p=0.032$ ) (Tablo 11).

**Tablo 11. Olguların Sigara Kullanım Dağılımı**

Grup	Sigara		Toplam	p
	Var	Yok		
I (n, %)	21, %84	4, %16	25, %100	0,032
II (n, %)	13, %52	12, %48	25, %100	
<b>Toplam</b>	34, %68	16, %32	50, %100	

#### 4.5. Cerrahi Patoloji – CEA Düzeyi Değerlendirmesi

Grup I'deki hastaların histopatolojik tanıları altı başlıkta toplandı (Tablo 12). Adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom dışındaki patolojiler çok az sayıda bulunduğundan, "diğer" başlığı altında incelendi. Cerrahi patoloji sonuçlarına göre, CEA düzeyleri ayrı ayrı incelenip ortalama değerleri alındığında, adenokarsinom tanısı alan hastaların hem serum hem de plevral sıvı CEA düzeylerinin diğer gruplardan daha yüksek olduğu görüldü. İstatistiksel değerlendirmede ise, bu farkın sadece plevral lavaj sıvısı CEA düzeyinde anlamlılık gösterdiği saptandı ( $p=0.026$ ) (Tablo 13).

**Tablo 12. Grup I'de Cerrahi Patoloji – CEA Düzeyi Karşılaştırması**

	<b>Cerrahi Patoloji</b>	<b>n</b>	<b>Ortalama</b>	<b>Std. sapma</b>	<b>Min.</b>	<b>Max.</b>
<b>CEA<sub>Kan</sub></b>	Adenokarsinom	10	29,70	52,04	1,21	139,30
	Skuamöz hücreli Ca	11	4,26	3,86	0,77	13,50
	Mukoepidermoid Ca	1	2,82	-	2,82	2,82
	Nöroendokrin tümör	1	2,36	-	2,36	2,36
	Pulmoner blastom	1	2,09	-	2,09	2,09
	Karsinoid tümör	1	1,97	-	1,97	1,97
	<i>Toplam</i>	25	14,12	34,51	0,77	139,30
<b>CEA<sub>PLS*</sub></b>	Adenokarsinom	10	2,99	4,54	0	14,35
	Skuamöz hücreli Ca	11	0,31	0,94	0	3,14
	Mukoepidermoid Ca	1	0	-	0	0
	Nöroendokrin tümör	1	0	-	0	0
	Pulmoner blastom	1	0	-	0	0
	Karsinoid tümör	1	0,31	-	0,31	0,31
	<i>Toplam</i>	25	1,34	3,16	0	14,35

\*CEA<sub>PLS</sub>: Plevral lavaj sıvısı

**Tablo 13. Cerrahi Patolojinin 3 Major Histopatolojik Gruba İndirgenmiş Dağılımı**

	<b>Cerrahi Patoloji</b>	<b>n</b>	<b>Ortalama</b>	<b>Std. sapma</b>	<b>Min.</b>	<b>Max.</b>	<b>p</b>
<b>CEA<sub>Kan</sub></b>	Adenokarsinom	10	29,70	52,04	1,21	139,30	0,176
	Skvamöz hücreli Ca	11	4,26	3,86	0,77	13,50	
	Diğer	4	2,31	0,37	1,97	2,82	
	<i>Toplam</i>	25	14,12	34,51	0,77	139,30	
<b>CEA<sub>PLS*</sub></b>	Adenokarsinom	10	2,99	4,54	0	14,35	0,026
	Skvamöz hücreli Ca	11	0,31	0,94	0	3,14	
	Diğer	4	0,77	0,15	0	,31	
	<i>Toplam</i>	25	1,34	3,16	0	14,35	

**CEA<sub>PLS</sub>: Plevral lavaj sıvısı**

#### **4.6. Evre – CEA Düzeyi Değerlendirilmesi**

Hastalık evreleri değerlendirildiğinde, ortalama en yüksek kan ve plevral lavaj sıvı CEA düzeyleri Evre III hastalarda görülmekte idi (Tablo 14). Ancak bu yükseklik, diğer evredeki hastalar ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık saptanmadı. Evre I ile diğer evredeki hastalar karşılaştırıldığında, Evre I'de CEA düzeylerinin ileri evreye göre daha düşük olduğu, ancak bunun da istatistiksel anlamlılık taşımadığı görüldü (Tablo15).

**Tablo14. Grup I Olgularında Evre ve CEA Düzey İlişkisi**

	<b>Evre</b>	<b>n</b>	<b>Ortalama</b>	<b>Std. sapma</b>	<b>Min.</b>	<b>Max.</b>
<b>CEA<sub>Kan</sub></b>	IA	6	4,80	3,39	1,93	11,16
	IB	9	2,82	1,92	,77	7,33
	IIA	3	1,80	0,21	1,56	1,97
	IIB	1	3,48	.	3,48	3,48
	IIIA	6	48,35	62,01	3,54	139,30
	<i>Toplam</i>		25	14,12	34,51	0,77
<b>CEA<sub>PLS*</sub></b>	IA	6	0,83	1,82	0	4,54
	IB	9	0,13	,23	0	0,70
	IIA	3	0,10	,17	0	0,31
	IIB	1	0	.	0	0
	IIIA	6	4,53	5,31	0	14,35
	<i>Toplam</i>		25	1,34	3,16	0

\*CEA<sub>PLS</sub>: Plevral lavaj sıvısı

**Tablo15. Evre I ve İleri Evre Olgularda CEA Düzeyi Dağılımı**

	<b>Evre</b>	<b>n</b>	<b>Ortalama</b>	<b>Std. sapma</b>	<b>Min.</b>	<b>Max.</b>	<b>p</b>
<b>CEA<sub>Kan</sub></b>	IA+IB	15	3,61	2,69	0,77	11,16	0,149
	IIA+IIB+IIIA	10	29,89	52,00	1,56	139,30	
	<i>Toplam</i>	25	14,12	34,51	0,77	139,30	
<b>CEA<sub>PLS*</sub></b>	IA+IB	15	0,41	1,16	0	4,54	0,210
	IIA+IIB+IIIA	10	2,74	4,58	0	14,35	
	<i>Toplam</i>	25	1,34	3,16	0	14,35	

\*CEA<sub>PLS</sub>: Plevral lavaj sıvısı

#### 4.7. Grup I'de Cinsiyet – CEA Düzeyi Değerlendirilmesi

Grup I'de yer alan erkek olguların ortalama kan ve sıvı CEA düzeyleri, bu grupta bulunan bir kadın hastanın değerinden yüksek bulundu. Ancak, kadın hasta bir olduğundan cinsiyet ile CEA düzeyi ilişkisi, istatistiksel olarak değerlendirmeye alınmadı.

#### 4.8. Grup I'de Yaş – CEA Düzeyi Değerlendirmesi

Malign hastalığı bulunanların yer aldığı Grup I'de, 55 yaş altı sadece 3 hasta bulunmaktaydı. Her ne kadar bu üç hastanın kan ve plevral sıvı CEA düzeyi diğer 55 yaş üstündekilerden gruptan daha yüksek bulduysa da, istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (Tablo 16).

**Tablo 16. Grup I'deki <55 ile ≥55 Yaşındaki Hastaların CEA Düzeylerinin Karşılaştırılması**

	Yaş	n	Ortalama	Std. sapma	Min.	Max.	p
<b>CEA<sub>Kan</sub></b>	<55	3	39,64	66,29	0,77	116,20	0,558
	≥55	22	10,64	28,93	1,21	139,30	
	<i>Toplam</i>	25	14,12	34,51	0,77	139,30	
<b>CEA<sub>PLS*</sub></b>	<55	3	4,88	8,19	0	14,35	0,257
	≥55	22	0,86	1,73	0	5,77	
	<i>Toplam</i>	25	1,34	3,16	0	14,35	

\*CEA<sub>PLS</sub>: Plevral lavaj sıvısı



#### 4.9. Grup I'de Ek Hastalık – CEA Düzeyi Değerlendirmesi

Grup I'de yer alan hastalarda, akciğer patolojisi dışında ek hastalığı bulunan 15, bulunmayan 10 hasta mevcut idi. Bu hastaların ortalama kan ve plevral sıvı CEA düzeyleri birbirine yakın değerlerde bulundu. CEA yüksekliğinin ek hastalığa bağlanamayacağı kanısına varıldı (Tablo 17).

**Tablo17. Grup I'deki Ek Hastalık ve CEA Düzeyi İlişkisi**

	<b>Ek Hastalık</b>	<b>n</b>	<b>Ortalama</b>	<b>Std. sapma</b>	<b>Min.</b>	<b>Max.</b>	<b>p</b>
<b>CEA<sub>Kan</sub></b>	Yok	10	15,32	35,57	,77	116,20	0,739
	Var	15	13,32	35,021	1,56	139,30	
	<i>Toplam</i>	25	14,12	34,51	0,77	139,30	
<b>CEA<sub>PLS*</sub></b>	Yok	10	2,24	4,49	0	14,35	0,316
	Var	15	0,75	1,80	0	5,77	
	<i>Toplam</i>	25	1,34	3,16	0	14,35	

\*CEA<sub>PLS</sub>: Plevral lavaj sıvısı

#### 4.10. Grup I'de Sigara Kullanımı – CEA Düzeyi Değerlendirmesi

Grup I'de hiç sigara içmemiş 4 hasta ile sigara kullanım öyküsü bulunan diğer 11 hasta karşılaştırıldığında, sigara içmeyenlerde ortalama CEA düzeyi yüksek bulundu. Ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 18). Sigara içmeyen hastaların adenokarsinom tanısı almalarının bu yüksekliği açıklayacak bir neden olabileceği kanısındayız.

**Tablo 18. Grup I'deki Sigara Kullanımı ve CEA Düzeyi İlişkisi**

	<b>Sigara</b>	<b>n</b>	<b>Ortalama</b>	<b>Std. sapma</b>	<b>Min.</b>	<b>Max.</b>	<b>p</b>
<b>CEA<sub>Kan</sub></b>	Yok	4	33,37	55,48	1,87	116,20	0,767
	Var	21	10,46	29,65	0,77	139,30	
	<i>Toplam</i>	25	14,12	34,51	0,77	139,30	
<b>CEA<sub>PLS*</sub></b>	Yok	4	3,58	7,17	0	14,35	0,802
	Var	21	,92	1,76	0	5,77	
	<i>Toplam</i>	25	1,34	3,16	0	14,35	

\*CEA<sub>PLS</sub>: Plevral lavaj sıvısı

## 5. TARTIŞMA

Kanserin erken evrede saptanmasının önemi anlaşıldığından bu yana, akciğer kanseri de dahil olmak üzere tüm kanserlerin erken evrede tespit edilebilmesi ve bu işlemin kolay bir teknikle yapılabilmesi için birçok çalışma yapılmaktadır. Özellikle tümör "marker"larının tespiti ve analizi kolay olduğundan, bu aşamada öne çıkmaktadır.

CEA'nın ilk defa 1965 yılında tarif edilmesinden sonra, içinde akciğer kanserinin de bulunduğu farklı organ kanserlerinin tanısındaki değeri ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların sonucunda CEA'nın akciğer kanserinde tek başına kullanılamayacağı, ancak yol göstericilik açısından faydalı olabileceği kanıtlanmıştır [18,28-30]. İleri evre akciğer kanserinde daha fazla salgılanan CEA'nın, akciğer kanserinde evreleme potansiyeline sahip bir serum belirteci olarak görülebileceği öne sürülmüştür [31]. Çeşitli klinik çalışmalarda, CEA düzeyinin asemptomatik hastalarda semptomatik hastalara göre daha düşük seviyelerde bulunduğu saptanmıştır [32]. Kanserli hastaların yanı sıra, sigara içenlerde ve KOAH olgularında yüksek düzeylerde saptandığından, CEA'nın tümör tarama testi olarak kullanılamayacağı da bildirilmiştir [33,34].

Akciğer kanserine spesifik bir "marker" olmamakla beraber akciğer kanserinin çeşitli türlerinde ve değişik evrelerinde, kan ve plevra sıvısı CEA düzeylerine yönelik çalışmalar yapılmış, preoperatif CEA düzeyi yüksekliğinin kötü prognoz işareti olduğu tespit edilmiştir [35-40]. Bu bulgular nedeniyle, preoperatif serum CEA düzeyi akciğer kanseri tanısıyla rezeksiyonu planlanan hastaların evrelemesinde rutin olarak

kullanılmamaktadır. Rubins ve ark. [41] ise yaptıkları çalışmada, hastanın yaşı, evresi, histolojik tipi ve tümör büyüklüğünden bağımsız olarak serum CEA düzeylerinin hastalarda ek prognostik bilgi sağladığını ileri sürmüşlerdir. Artmış preoperatif serum CEA düzeyinin, cerrahi sonrası sağkalım süresinin anlamlı derecede azalmasına işaret ettiği istatistiksel olarak gösterilmiştir. Yine bu çalışmada, serum CEA düzeyinin akciğer kanserinin preoperatif evrelemesi için kullanılan konvansiyonel yöntemlere ek bilgi sağladığı bildirilmiştir.

Shoji ve ark. [42], serum CEA yüksekliği ile EGRF mutasyonu ve rekürrens arasında pozitif korelasyon olduğunu bildirmiştir. Stokes ve ark. [43], cerrahi öncesi rutin CEA ölçümlerinin metastatik hastalığı olan küçük bir hasta grubunu tanımlayabildiğini ve bu hasta grubunda ameliyattan önce genel bir araştırma yapılmasını önermişlerdir. Yine bu çalışmada preoperatif serum CEA seviyeleri yüksek olan tüm hastalarda erken dönemde metastaz geliştiği gösterilmiştir. Başka bir çalışmada KHDAK'li karaciğer metastazı bulunan olgularda serum CEA düzeyinin sensitivitesi %77.8 düzeyinde saptanmıştır [44]. Salgia ve ark. [20], KHDAK'de CA 125 ve CEA'nın rolünü araştırmak için yaptıkları bir çalışmada; rezeke edilmeyen ya da metastatik hastalığı olanlarla, erken evre hastalığı olanlar karşılaştırıldığında, CA 125 ve CEA düzeylerinin erken evre hastalıkta daha düşük; adenokarsinomlu hastalarda ise serum CEA düzeyinin daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Kemoterapi sonrasında CEA ve CA 125 düzeylerinin düştüğünü gözlemlemişlerdir. Bu bulgularla, CA 125 ve

CEA'nın yüksek olduğu akciğer kanserli hastalarda hastalığının yayılımının ve tedaviye cevabın bir belirteci olabileceği sonucuna varmışlardır.

Akciğer kanserli hastaların bronkoalveoler lavaj sıvısında CEA düzeyi ile hastalığın yaygınlığı arasında ilişki bulunduğu da saptanmıştır [45].

Çalışmamızda plevral lavaj sıvısı CEA düzeyinin adenokarsinomlu olgularda istatistiksel olarak daha yüksek oranda saptandığı gibi, kan CEA düzeyinin de akciğer adenokarsinomlu olgularda daha farklı bir yer tuttuğu tespit edilmiştir. Buna yönelik yapılan bir çalışmada serum CEA'nın adenokarsinom tanısında en sensitif (%75.7) tümör "marker"ı olduğu ve adenokarsinomlu olgularda diğer akciğer kanseri türlerine göre daha fazla oranda yükseldiği tanımlanmıştır [20,21,41]. Tomita ve ark. [46], adenokarsinomlu hastaları ele aldıkları kapsamlı bir çalışmada, pozitif plevral sitoloji ile kan CEA düzeylerinin korelasyon göstermediğini; ancak kan CEA ile plevral lavaj CEA düzeylerinin korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir. Bunun yanı sıra, ileri evre ile CEA düzeyi artışı arasında paralellik saptanmıştır. Aynı çalışmada plevral lavaj CEA düzeyinin N1-2 lenf bezi tutulumu olan hastalarda prognostik bir gösterge olabileceği de vurgulanmıştır. Çalışmamızda da patolojik evresi yüksek ve N2 pozitif hastaların, plevral lavaj ve serum CEA düzeylerinde yükseklik görüldü, ancak istatistiksel anlamlılık saptanmadı.

Literatürde KHDAK'lı hastalarda tümör çapı 20 mm'den küçük olanlarda CEA düzeyinin anlamlı olarak düşük bulunduğu; ancak tümör çapının büyümesi ile doğru orantılı bir artışın bulunmadığı gösterilirken; mediastinal N2 belirlemede kan CEA düzeyinin BT'deki lenf nodu

boyutundan daha değerli olduğu rapor edilmiştir [47]. Aynı araştırmada kan CEA düzeyi 5 ng/dl üstü ve tümör çapı 20 mm üzerinde olan hastaların %33'ünde pN2 saptanmış; bu verilerden yola çıkılarak yüksek CEA düzeyi bulunan ve tümör çapı 20 mm üzerinde olanlarda mediastinoskopi yapılması önerilmiştir [47]. Benzer bir çalışmada, toraks BT'de N2 hastalık saptanmayan akciğer kanserli hastalarda, hastalığın mediastinal yayılımını preoperatif olarak belirlemek için cN2, tümör büyüklüğü, adenokarsinom histolojisi ve yüksek serum CEA seviyesinin pN2'nin belirteci olduğu gösterilmiş; klinik N0-1 hastalığı olanların yaklaşık % 80'inde mediastinoskopinin gereksiz olduğu sonucuna varılmıştır [48].

Son yıllarda yapılan çalışmalarla, N2 pozitif KHDAK'de cerrahi tedavinin sağkalımı anlamlı ölçüde uzatmadığı sonucuna varılması üzerine, farklı protokoller ve kombine tedavi modelleri üzerine yoğunlaşmıştır. Bu yüzden ileri evre KHDAK tedavisinde mediastinal lenf bezlerinin doğru evrelemesi çok önemli hale gelmiştir [49]. Mediastinal lenf nodunun değerlendirmesinde BT'nin değeri pek çok kez bildirilmiş olmakla birlikte, lenf nodu metastazını belirlemede boyut kriterlerinin güvenilirliği tartışmalıdır. MacKenzie ve Riley [50], çalışmalarında 20 mm'den küçük çaplı periferik nodülü (T1) olan ve toraks BT' de mediastinal lenfadenopatinin saptanmadığı hastalarda, mediastinoskopinin ihmal edilebileceği sonucuna varmışlardır. Suzuki ve ark. [48] onların bulgularıyla uyumlu sonuç elde etseler de, klinik olarak N0 ve/veya N1'li ve 20 mm'den küçük tümörlü hastaların % 21.4'ünde patolojik N2

saptamışlar, bu nedenle patolojik N2 hastalığının belirlenmesi için ek klinik ön belirteçlere ihtiyaç olduğunu vurgulamışlardır.

Akciğer kanseri tanısında CEA'nın değeri ile ilgili en çok çalışma bu belirtecin kandaki seviyeleri tayin edilerek yapılmıştır. Son yıllarda plevral lavaj CEA seviyelerini araştıran ve bunu lavaj sitolojisi ile kombine eden çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmaların artması ve yapılacak meta analizler ile istatistiksel anlamlılık düzeyi yüksek sonuçlara varılabileceği kanısındayız.

Adenokarsinomlu olgularda kan CEA düzeyinin yüksek bulunduğu bilinmektedir. Çalışmamızda adenokarsinomlu hastaların ortalama kan CEA düzeyleri diğer histopatolojik tiplere göre daha yüksek olduğu halde, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Ancak adenokarsinomlu hastalarda plevral lavaj sıvısındaki CEA düzeyini, istatistiksel olarak anlamlı derecede ( $p=0,026$ ) yüksek bulduk. Bu sonuç bize plevral lavaj sıvısındaki CEA yüksekliğinin kan düzeyine göre daha hassas olabileceği fikrini vermektedir. Aynı zamanda, kan CEA düzeyi düşük olan hastalarda dahi plevral sıvı CEA düzeyine bakılmasının gerekliliğini göstermektedir. Akciğer kanseri patolojik tipleri içinde adenokarsinom oranının giderek arttığı göz önüne alındığında, adenokarsinomun tanı, evreleme, postoperatif tedavi planlaması ve prognoz tayininde kan ve/veya plevral lavaj sıvısındaki CEA düzeylerinin yol gösterici olabileceği kanısındayız. Bunun için çok merkezli prospektif bir çalışmanın yapılması gerektiği düşüncesindeyiz.

## 6. ÖZET

Kan CEA yüksekliğinin adenokarsinomlu olgularda daha yüksek seyrettiği ve preoperatif CEA düzeyi yüksekliğinin kötü prognoz göstergesi olduğu bilinmektedir. Ancak plevral lavaj CEA düzeyleri ile ilgili yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Prospektif olarak planlanan çalışmamıza, küçük hücreli dışı akciğer karsinomu nedeniyle opere edilen ardışık 25 hasta (Grup I – çalışma grubu) ile benign bir akciğer hastalığı nedeni ile opere edilen ardışık 25 hasta (Grup II – kontrol grubu) dahil edildi. Toplam 50 olgunun kan ve plevral lavaj sıvılarındaki CEA düzeyleri ölçüldü. CEA değerinin; yaş, cinsiyet, sigara kullanım öyküsü, ek hastalık, hastalığın bulunduğu evre ve patolojik tanı ile olan ilişkisi araştırıldı. Sonuçlar kendi arasında ve benign bir hastalık nedeniyle cerrahi tedavisi yapılan Grup II'deki olgularla karşılaştırıldı ve istatistiksel analiz yapıldı.

Buna göre;

- Adenokarsinomlu hastaların ortalama kan CEA değerleri, daha yüksek düzeydeydi, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,176$ ).
- KHDAK'li hastalar arasında adenokarsinom tanısı alanların plevral lavaj sıvısının CEA düzeyi, diğer histopatolojik tiplere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p=0,026$ ).

Bu sonuçlar bize plevra lavaj sıvısındaki CEA değerinin kan CEA düzeyine göre daha hassas olabileceği fikrini vermektedir. Aynı zamanda, kan CEA düzeyi normal bulunan olan hastalarda da plevra lavaj sıvısındaki CEA düzeyine bakılması gerekliliğini göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Karsinoembriyonik antijen; Küçük hücreli dışı akciğer karsinomu; Plevral lavaj sıvısı



## 7. SUMMARY

Blood level of CEA is elevated in patients with pulmonary adenocarcinoma and preoperative high level of CEA is known as a sign of poor prognosis. However there are not enough studies about CEA levels of pleural lavage fluid. A prospective study which including 25 consecutive patients (Group I – workgroup) were operated for non-small cell lung carcinoma (NSCLC) and 25 consecutive patients were operated for benign lung disease (Group II – control group) was planned. A total of 50 patients' CEA levels of blood and pleural lavage fluid were measured. The relationships between CEA value and age, gender, smoking history, comorbid disease, stage of disease and pathological diagnosis were investigated. The results were compared among themselves and with Group II cases who were operated with a diagnosis of benign disease and statistical analysis were performed.

With reference to;

- CEA values in the blood of patients with adenocarcinoma were higher than the others, but, the difference was not statistically significant ( $p=0,176$ ).
- In the patient group with NSCLC, CEA values in the pleural lavage fluid of patients with adenocarcinoma were higher than the other histopathological types and it was statistically significant ( $p=0,026$ ).

These results refer that CEA value in the pleural lavage fluid is sensitive than CEA value in the blood. At the same time, even if CEA value in the blood of patient is normal, CEA value in the pleural lavage fluid should be measured.

**Key Words:** Carcinoembryonic antigen; non-small cell lung cancer; Pleural lavage fluid

## 8. KAYNAKLAR

1. Pirozynski M. Historical Review: 100 years of lung cancer. *Respir Med* 2006;100:2073-84.
2. Tan D, Alrawi S. Usual lung cancer. In: Zander DS, Farver CF, (eds). *Pulmonary Pathology*. China: Churchill Livingstone Elsevier; 2008:544-62.
3. <http://www-dep.iarc.fr/globocan/database.htm>. Globocan 2005.
4. Boyle P. Cancer, cigarette smoking and premature death in Europe: a review including the recommendations of european cancer experts consensus meeting, Helsinki, October 1996. *Lung Cancer* 1997;17:1-60.
5. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC. World Health Organization Classification of Tumors. Tumors of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon; IARC Press: 2004.
6. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International Association for the Study of Lung Cancer / American Thoracic Society / European Respiratory Society. International multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011;6:244-85.
7. Russell PA, Wainer Z, Wright GM, Daniels M, Conron M, Williams RA. Does lung adenocarcinoma subtype predict patient survival? A clinicopathologic study based on the new International Association for the Study of Lung Cancer / American Thoracic Society / European Respiratory Society. International multidisciplinary lung adenocarcinoma classification. *J Thorac Oncol* 2011;6:1496-504.
8. Yoshizawa A, Motoi N, Riely GJ, et al. Impact of proposed IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma: prognostic subgroups and implications for further revision of staging based on analysis of 514 stage I cases. *Mod Pathol* 2011;24:653-4.
9. Prager D, Cameron R, Ford J, Figlin RA. Bronchogenic Carcinoma. In: Murray JF, Nadel JA, (eds). 3<sup>rd</sup>ed. *Textbook of Respiratory Medicine*. Philadelphia: WB Saunders; 2000: 1415-21.
10. Reed CE, Silvestri GA. Diagnosis and Staging of Lung Cancer. In: Shields TW, LoCicero III J, Ponn RB, Rusch VW, (eds). *General Thoracic Surgery*, 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2005:1534-47.

11. International Association For The Study of Lung Cancer (IASLC), Staging Manuel in Thoracic Oncology. Goldstraw P, 1st Edition, Florida, Editorial Rx Press, 2009.
12. Nesbitt JC, Moores DWO. Staging of Lung Cancer. In: Roth JA, Ruckdeschel JC, Weisenburger TH, (eds). Thoracic Oncology, Philadelphia: WB Saunders;1995:84-103.
13. Symposium on Intrathoracic Neoplasms, Mayo Foundation for Medical Education and Research. Mayo Clin Proc;68:1993.
14. Schottenfeld D, Searle JG. The Etiology and Epidemiology of Lung Cancer. In: Pass HI, Carbone D, Johnson DH, Minna JD, Turrisi AT, (eds). Lung Cancer: Principles & Practice, 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005:3-24.
15. Mountain CF. New Prognostic factors in lung cancer. Biologic prophets of cancer cell aggression. Chest 1995;106:246-54.
16. Butch AW, Pappas AA: Tumor markers. In: Burtis CA, Ashwood ER (eds). Tretz Textbook of Clinical Biochomistry 2<sup>nd</sup>.ed. Philadelphia; Saunders;1994:483-500.
17. Chon DW, Sell S: Tumor markers. In: Burtis CA, Ashwood ER (eds). Tietz Textbook of Clinical Biochemistry. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia; Saunders:1994;483-500.
18. Gold P, Shuter D, Freedman SO. Carsinoembriyonic antigen in clinical medicine. Cancer 1978;42:1399-405.
19. Uzaslan EK, Özyardımcı N, Konuk S, ve ark. Akciğer kanserinin tanı ve tiplendirilmesinde tümör belirleyicilerinin yeri. Bursa Devlet Hastanesi Bülteni, 1999;15:69-74.
20. Salgia R, Harpole D, Herndon JE, Pisick E, Elias A, Skarin AT. Role of serum tumor markers CA 125 and CEA in non-small cell lung cancer. Anticancer Res 2001;21:1241-6.
21. Tomita M, Matsuzaki Y, Edagawa M, Shimizu T, Hara M, Onitsuka T. Prognostic significance of preoperative serum carcinoembryonic antigen level in lung adenocarcinoma but not squamous cell carcinoma. Ann Thorac Cardiovasc Surg 2004;10:76-80.
22. Broder LE, Primarck A. Marker substances in bronchogenic carcinoma: a review. In Straus MJ (2. Ed), Lung cancer clinical diagnosis and treatment, 2. Edition, Grune-Stratton, New York, 1983:37.

23. Taş F, Aydiner A, Topuz E, ve ark: Utility of the serum tümör markers: CYFRA 21-1, CEA and squamous cell carcinoma antigen (SCC) in squamous cell cancer. J Exp Clin Cancer Res 2000;19:477-81.
24. Gediz R. Bronş Kanseri olgularında tümör markerlarının tanı değerleri. Uzmanlık Tezi;1996:34-6.
25. Pina TC, Zapata IT, Hernandez FC, et al. Tumor markers in serum, BAL and biopsy cytosol in lung carcinoma: what environment lends the of optimum diagnostic yield? Clinica Chimica Acta 2001;30:27-34.
26. Alataş F, Alataş Ö, Metintaş M, et al. Diagnostic value of CEA, CA 15-3, CA 19-9, CYFRA 21-1, NSE and TSA assay in pleural effusions. Lung cancer 2001;31:9-16.
27. Internatinoal Union Against Cancer. TNM classification of malignant tumors. 5<sup>th</sup> ed. New York: Willey-Liss; 1997:93-7.
28. Watanabe R, Takiguchi Y, Kuriyama T. Serum tumor markers for pimary lung carcinoma. Nihon Rinsho 2000;58:1070-3.
29. Buccheri GF, Ferrigno D, Sartoris AM, et al. Tumor markers in bronchogenic carcinoma. Cancer 1987;60:42-50.
30. Merril WW, Goodman M, Matthay RA, Naegel GP, Vande Voorde JP, Reynolds HY. Quantitation of carcinoembryonic antigen in the lung lining fluid of normal smokers and nonsmokers. Am Rev Respir Dis 1981;123:29-31.
31. Vinolas N, Molina R, Galan MC, et al. Tumor markers in response monitoring and prognosis of non-small cell lung cancer preliminary report. Anticancer Res 1998;18:631-4.
32. Fletcher MD. Carcinoembryonic antigen. Annals of internal medicine 1986;104:66-73.
33. Dent PB, Mcculloch PB, Wesley-James O, Maclaren R, Muirhead W, Dunnet CW. Mesurement of carcinoembryonic antigen in patients with bronchogenic carcinoma. Cancer 1978;42:1484-91.
34. Klee G.G, Go VLW. Carcinoembryonic antigen and its role in clinical practice. In Ghosh BG, ed. Tumor-associated antigens and other markers. New York, Mc Graw-Hill Inc, 1987;22-43.

35. Tomita M, Shimizu T, Ayabe T, Yonel A, Critsuka T. Carcinoembryonic antigen level in serum and pleural lavage fluid in non-small cell lung cancer. *Thorac Cardiovasc Surg* 2010;58:350-3.
36. Takahashi N, Suzuki K, Takamochi K, Oh S. Prognosis of surgically resected lung cancer with extremely high preoperative serum carcinoembryonic antigen level. *Thorac Cardiovasc Surg* 2011;59:699-704.
37. Okada M, Nishio W, Sakamoto T, et al. Prognostic significance of perioperative serum carcinoembryonic antigen in non-small cell lung cancer: analysis of 1000 consecutive resections for clinical stage I disease. *Ann Thorac Surg* 2004;78:216-21.
38. Ford CH, Stokes HJ, Newman CE. Carcinoembryonic antigen and prognosis after radical surgery for lung cancer: immunocytochemical localization and serum levels *Br J Cancer* 1981;44:145-53.
39. Concannon JP, Dalbow MH, Hodgson SE, et al. Prognostic value of preoperative carcinoembryonic antigen (CEA) plasma levels in patients with bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1978;42:1477-83.
40. Vincent R.G, and Chu T.M. Carcinoembryonic antigen in patients with carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1973;66:320-7.
41. Rubbins JB, Dunitz J, Rubins HB, et al. Serum carcinoembryonic antigen as an adjunct to preoperative staging of lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;116:412-6.
42. Shoji F, Yoshino I, Yano T, et al. Serum carcinoembryonic antigen level is associated with epidermal growth factor receptor mutations in recurrent lung adenocarcinomas. *Cancer* 2007;110:2793-8.
43. Stokes TC, Stevens JF, Logn P, et al. Preoperative carcinoembryonic antigen and survival after resection of lung cancer. *Br J Dis Chest* 1980;74:390-4.
44. Oray SE, Karasu I, Aksel N, ve ark. Küçük hücreli akciğer kanserinde serum karsinoembriyonik antijen düzeyinin hastalık özellikleri ile ilişkisi. *İzmir Göğüs Hast Derg* 2012;26:91-7.
45. Özyurt H. Bronş Kanserli Hastaların Bronkoalveoler Lavaj Sıvılarında Karsinoembriyonik Antijen Düzeyleri, Uzmanlık Tezi, İstanbul:1988.

46. Tomita M, Shimizu T, Matsuzaki Y, Hara M, Ayabe T, Onitsuka T. Prognostic Significance of carcinoembryonic antigen level in pleural lavage fluid for patients with lung adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg* 2005;80:276-81.
47. Takamochi K, Yoshida J, Nishimura M, et al. Prognosis and histologic features of small pulmonary adenocarcinoma based on serum carcinoembryonic antigen level and computed tomographic findings. *Eur J Cardio Thorac Surg* 2004;25:877-83.
48. Suzuki K, Nagai K, Yoshida J, et al. Clinical predictors of N2 disease in the setting of a negative computed tomographic scan in patients with lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:593-8.
49. Takamochi K, Nagai K, Suzuki K, et al. Clinical predictors of N2 disease in non-small cell lung cancer. *Chest* 2000;117:1577-82.
50. Mackenzie JW, Riley DJ. Diagnostic procedures: mediastinal evaluation, scalene lymph node biopsy, mediastinoscopy, and mediastinotomy. In: Baue A, Geha A, Hammond G, Laks H, Naunhem K (eds). *Glenn's Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 5<sup>th</sup> ed. Norwalk: Appleton & Lange; 1991: 162-3.

## 9. TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Akciğer Kanserinde TNM Tanımlamaları

Tablo 2. Akciğer Kanserinin Evrelendirme Yöntemleri

Tablo 3. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Evre Gruplandırılması

Tablo 4. Tümör "Marker"ları ve Kullanım Alanları

Tablo 5. Olguların Demografik Verileri

Tablo 6. Grup II'deki Histopatolojik Tanıların Dağılımı

Tablo 7. Postoperatif Morbiditenin Gruplara Göre Dağılımı

Tablo 8. Kan ve Plevral Yıkama Sıvılarındaki CEA Düzeyleri

Tablo 9. Hastaların 55 Yaş Sınırına Göre Dağılımı

Tablo 10. Olguların Gruplara Göre Ek Hastalık Varlığı

Tablo 11. Olguların Sigara Kullanım Dağılımı

Tablo 12. Grup I'de Cerrahi Patoloji – CEA Düzeyi Karşılaştırması

Tablo 13. Cerrahi Patolojinin 3 Major Histopatolojik Gruba İndirgenmiş Dağılımı

Tablo14. Grup I Olgularında Evre ve CEA Düzey İlişkisi

Tablo15. Evre I ve İleri Evre Olgularda CEA Düzeyi Dağılımı

Tablo16. Grup I'deki <55 ile  $\geq$ 55 Yaşındaki Hastaların CEA Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tablo17. Grup I'deki Ek Hastalık ve CEA Düzeyi İlişkisi

Tablo 18. Grup I'deki Sigara Kullanımı ve CEA Düzeyi İlişkisi

## **YAYIN DURUMU**

Yayın Yoktur